

PCT/JP96/01234

日本国特許庁 03.06.96
 PATENT OFFICE
 JAPANESE GOVERNMENT 08/945805

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
 Date of Application:

1995年11月 2日

REC'L	26 JUL 1996
WIPO	PCT

出願番号
 Application Number:

平成 7年特許願第285504号

出願人
 Applicant(s):

森下 竜一
 荻原 俊男
 藤沢薬品工業株式会社

BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY DOCUMENT

1996年 7月 1日

特許庁長官
 Commissioner,
 Patent Office

清川信

出証番号 出証特平08-3047951

【書類名】 特許願
【整理番号】 FP04508-00
【提出日】 平成 7年11月 2日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K
【発明の名称】 N F - κ B に起因する疾患の治療および予防剤
【請求項の数】 9
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区宮原 2-11-22-502
【氏名】 森下 竜一
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府箕面市桜ヶ丘 2-7-29
【氏名】 萩原 俊男
【発明者】
【住所又は居所】 京都府京都市北区小山南大野町 33-4-201
【氏名】 杉本 聰子
【発明者】
【住所又は居所】 奈良県大和高田市東中 1-7-38
【氏名】 前田 和宏
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府枚方市東中振 2-9-1-715
【氏名】 川村 郁夫
【発明者】
【住所又は居所】 奈良県奈良市中辻町 1-1-503
【氏名】 千葉 敏行
【特許出願人】
【識別番号】 595068287
【氏名又は名称】 森下 竜一

【特許出願人】

【識別番号】 595068298

【氏名又は名称】 荻原 俊男

【特許出願人】

【識別番号】 000005245

【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代表者】 藤山 朗

【代理人】

【識別番号】 100079670

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 英男

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 016621

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9107308

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 N F - κ B に起因する疾患の治療および予防剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 N F - κ B のデコイを主成分として含有する N F - κ B に起因する疾患の治療および予防剤。

【請求項 2】 N F - κ B に起因する疾患が虚血性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患である請求項 1 記載の治療および予防剤。

【請求項 3】 N F - κ B に起因する疾患が虚血性疾患である請求項 1 記載の治療および予防剤。

【請求項 4】 N F - κ B に起因する疾患が虚血性疾患の再灌流障害、臓器移植又は臓器の手術後の予後の悪化、P T C A 後の再狭窄である請求項 1 記載の治療および予防剤。

【請求項 5】 N F - κ B に起因する疾患が虚血性心疾患の再灌流障害、心臓移植又は心臓の手術後の予後の悪化、P T C A 後の再狭窄である請求項 1 記載の治療および予防剤。

【請求項 6】 N F - κ B に起因する疾患がガンの転移・浸潤、悪性質である請求項 1 記載の治療および予防剤。

【請求項 7】 配列表 1 に記載された配列の配列番号 8 から 17 で表される配列をもつ核酸およびその変異体を含む核酸。

【請求項 8】 N F - κ B のデコイが請求項 7 記載の核酸である請求項 1 記載の治療および予防剤。

【請求項 9】 請求項 7 記載の N F - κ B のデコイを含有するリポソーム製剤。

【発明の詳細な説明】

【産業上の利用分野】 本発明は、サイトカインや接着因子等の転写調節因子の 1 つとして知られる N F - κ B に起因する様々な疾患の予防又は治療に関する。詳細には N F - κ B のデコイ、該デコイを含有する N F - κ B に起因する疾患の治療および予防剤ならびに治療および予防方法に関する。

【従来の技術】 喘息、ガン、心臓病、自己免疫疾患およびウイルス感染症などの様々な疾患は、異なる症状を示すにも拘わらず、1種類または数種類の蛋白質が

、過剰発現あるいは過少発現したことが原因の多くを占めることが示唆されている。また、蛋白質の発現には様々な転写活性化因子および転写抑制因子等の転写調節因子が関与している。転写調節因子の1つとして知られているNF- κ Bは、p65とp50のヘテロダイマーからなっている。通常は、細胞質内に阻害因子I κ Bが結合した形で存在し、核移行が阻止されている。ところが、何らかの原因でサイトカインや、虚血、再灌流といった何らかの刺激が加わるとI κ Bがリン酸化され、分解されることにより、NF- κ Bは活性化されて核内に移行する。NF- κ Bは染色体のNF- κ B結合部位に結合することにより、その下流にある遺伝子の転写を促進する。NF- κ Bにより制御される遺伝子には、例えば、IL-1、IL-6、IL-8などのサイトカイン類や、VCAM-1やICAM-1などの接着因子がある。

【課題を解決するための手段】これらのサイトカイン類や細胞接着因子の生産の活性化が、虚血性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、ガンの転移浸潤、悪液質等の種々の疾患を引き起こす一つの原因となっていると予測し、鋭意研究の結果、NF- κ Bに起因する疾患の治療には、NF- κ Bの核酸結合部位に対するデコイ、つまりNF- κ Bが結合する核酸と特異的に拮抗する化合物を投与することによりNF- κ Bにより活性化される遺伝子の発現を抑制することが非常に有効であることを見いだし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、NF- κ Bのデコイを主成分として含有するNF- κ Bに起因する種々の疾患の治療および予防剤及びその予防治療方法を提供するものである。

本発明の治療予防剤の対象とする疾患は、NF- κ Bに起因する疾患、すなわち、転写調節因子NF- κ Bが制御する遺伝子の所望しない活性化に起因する疾患であり、このような疾患としては、例えば虚血性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患、ガンの転移・浸潤、悪液質等が挙げられる。虚血性疾患としては虚血性臓器疾患（例えば心筋梗塞、急性心不全、慢性心不全等の虚血性心疾患、脳梗塞等の虚血性脳疾患および肺梗塞等の虚血性肺疾患等）、臓器移植・臓器手術後の予後の悪化（例えば心移植、心臓手術、腎移植、腎臓手術、肝移植、肝臓手術、骨髄移植、皮膚移植、角膜移植、肺移植等の予後の悪化）、再灌流障害、PT

CA後の再狭窄等が挙げられる。炎症性疾患としては腎炎、肝炎、関節炎等の種々の炎症、急性腎不全、慢性腎不全、動脈硬化等が挙げられる。また、自己免疫疾患としてはリューマチ、多発性硬化症、橋本甲状腺炎等が挙げられる。特に本発明により得られるNF- κ Bのデコイを主成分として含有する医薬品は、虚血性疾患の再灌流障害、臓器移植又は臓器の手術後の予後の悪化、PTCA後の再狭窄、ガンの転位・浸潤、ガン発生後に伴う体重減少等の悪液質の治療および予防には好適である。

本発明で用いられるNF- κ Bのデコイとしては、染色体上に存在するNF- κ Bの核酸結合部位と特異的に拮抗する化合物であればよく、例えば核酸およびその類似体が含まれる。好ましいNF- κ Bのデコイの例としては、核酸配列GGGATTTCCC（配列表1の配列番号8から17の配列）またはその相補体を含むオリゴヌクレオチド、その変異体、またはこれらを分子内に含む化合物があげられる。オリゴヌクレオチドはDNAでもRNAでもよく、またそのオリゴヌクレオチド内に核酸修飾体または/および擬核酸を含むものであってもよい。また、これらのオリゴヌクレオチド、その変異体、またはこれらを分子内に含む化合物は1本鎖でも2本鎖であってもよく、線状であっても環状であってもよい。変異体とは上記配列の一部が、変異、置換、挿入、欠失しているもので、NF- κ Bが結合する核酸結合部位と特異的に拮抗する核酸を示す。さらに好ましいNF- κ Bのデコイとしては、上記核酸配列を1つまたは数個含む2本鎖オリゴヌクレオチドまたはその変異体があげられる。本発明で用いられるオリゴヌクレオチドは、リン酸ジエステル結合部の酸素原子をイオウ原子で置換したチオリン酸ジエステル結合をもつオリゴヌクレオチド（S-オリゴ）、または、リン酸ジエステル結合を電荷をもたないメチルホスフェート基で置換したオリゴヌクレオチド等の生体内でオリゴヌクレオチドが分解を受けにくくするために改変したオリゴヌクレオチド等が含まれる。

本発明で用いられるNF- κ Bのデコイの製造方法としては、一般的な化学合成法または生化学合成法を用いることが出来る。例えばNF- κ Bのデコイとして核酸を用いる場合、遺伝子工学で一般的に用いられる核酸合成法を用いることが出来、例えば、DNA合成装置を用いて目的のデコイヌクレオチドを直接合成

してもよいし、またこれらの核酸、それを含む核酸またはその一部を合成した後、PCR法またはクローニングベクター等を用いて核酸を増幅してもよい。さらに、これらの方法により得られた核酸を、制限酵素等を用いて切断、DNAリガーゼ等を用いて結合等を行い目的とする核酸を製造してもよい。また、さらに細胞内でより安定なデコイヌクレオチドを得るために、核酸の塩基、糖、リン酸部分を例えばアルキル化、アシル化等の化学修飾を施してもよい。

本発明により得られるNF- κ Bのデコイを主成分として含有する製剤は、主薬が患部の細胞または目的とする組織の細胞内に取り込まれるような製剤であれば特に限定されるものではなく、NF- κ Bのデコイ単独で、もしくは慣用の担体と混合して、経口投与、非経口投与、局所投与ないしは外用の形で投与される。これらの製剤は溶液、懸濁液、シロップ、リポソーム製剤、乳剤、シロップ等の液体の投与形態であってもよいし、錠剤、顆粒剤、粉末剤、カプセル剤などの固形の投与形態であってもよい。必要に応じ、上記製剤には各種の担体、助剤、安定剤、潤滑剤、その他一般に使用される添加剤、例えば乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白陶土、蔗糖、コーンスター、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落下生油、オリーブ油、カカオバター、エチレングリコールなどを添加することができる。

特に、NF- κ Bのデコイとして核酸またはその修飾体を用いる場合には、好ましい製剤としては一般に用いられている遺伝子導入法で用いられる形態、例えばセンダイウイルス等を用いた膜融合リポソーム製剤やエンドサイトシスを利用するリポソーム製剤等のリポソーム製剤、リポフェクトアミン（ライフテックオリエンタル社製）等のカチオン性脂質を含有する製剤またはレトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター等を用いるウイルス製剤を用いるのが有利であり、特に膜融合リポソーム製剤が好ましい。

リポソーム製剤は、そのリポソームの構造体が、大きな1枚膜リポソーム（LUV）、多重層リポソーム（MLV）、小さな一枚膜リポソーム（SUV）のいずれであってもよい。その大きさも、LUVでは200から1000nm、MLVでは400から3500nm、SUVでは20から50nm程度の粒子系をとり得るが、センダイウイルス等を用いる膜融合リポソーム製剤の場合は粒子系200か

ら1000nmのMLVを用いるのが好ましい。

リポソームの製造方法は、デコイが保持されるものであれば特に限定されるものではなく、慣用の方法、例えば逆相蒸発法 (Szoka, F., et al: *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 601 559(1980))、エーテル注入法 (Deamer, D. W. : *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol. 308 250(1978))、界面活性剤法 (Brunner, J., et al: *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 455 322(1976)) 等を用いて製造することができる。

リポソーム構造を形成するための脂質としてはリン脂質、コレステロール類や窒素脂質等が用いられるが、一般的にはリン脂質が好適であり、ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジン酸、カルジオリピン、スフィンゴミエリン、卵黄レシチン、大豆レシチン、リゾレシチン、等の天然リン脂質、あるいはこれらを常法によって水素添加したものの他、ジセチルホスフェート、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジパルミトイロホスファチジルコリン、ジパルミトイロホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイロホスファチジルセリン、エレオステアロイルホスファチジルコリン、エレオステアロイルホスファチジルエタノールアミン、エレオステアロイルホスファチジルセリン等の合成リン脂質等を使用することができる。

これらのリン脂質を含む脂質類は単独で用いることもできるが、2種以上を併用することも可能である。このとき、エタノールアミンやコリン等の陽性基をもつ原子団を分子内に持つものを用いることにより、電気的に陰性なデコイヌクレオチドの結合率を増加させることもできる。これらリポソーム形成時の主要リン脂質の他に一般にリポソーム形成用添加剤として知られるコレステロール類、ステアリルアミン、 α -トコフェロール等の添加剤を用いることもできる。

このようにして得られるリポソームは患部の細胞または目的とする組織の細胞内に取り込みを促進するために、膜融合促進物質、例えばセンダイウイルス、不活化センダイウイルス、センダイウイルスより精製された膜融合促進蛋白質、ポリエチレングリコール等を加えることができる。

リポソーム製剤の製造法の例を具体的に説明すると、たとえば前記したリポソーム形成物質をコレステロール等と共にテトラヒドロフラン、クロロホルム、エ

タノール等の有機溶媒に溶解し、これを適當な容器に入れて減圧下に溶媒を留去して容器内面にリポソーム形成物質の膜を形成する。これにN F- κ Bのデコイを含有する緩衝液を加えて攪拌し、得られたリポソームにさらに所望により前記した膜融合促進物質を加えた後、リポソームを単離する。このようにして得られるN F- κ Bのデコイを含有するリポソームは適當な溶媒中に懸濁させるか、或いはいったん凍結乾燥したものを適當な溶媒に再分散させて治療に用いることができる。膜融合促進物質はリポソーム単離後、使用までの間に加えてよい。

この様にして得られたN F- κ Bのデコイを主成分として含有する製剤における、デコイの含有割合は、適用疾患、適用部位、投与形態および投与方法に応じて種々設定することができる。

この様にして得られるN F- κ Bを主成分として含有する医薬品は、疾患の種類、使用するデコイの種類等により各種の方法で投与することができ、例えば虚血性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患およびガンの転移・浸潤、悪液質においては血管内投与、疾患部位に塗布、疾患部位内に投与または疾患部位に血管内投与等する事ができる。さらに具体的な例としては、たとえば臓器梗塞等でP T C Aを行う場合には、同時またはその前後に患部血管に投与する事ができ、また、臓器移植等では移植する臓器を予め本願で用いられる製剤で処置して用いてよい。また、たとえば変形関節炎リュウマチ等では直接関節内に注入して用いることもできる。

N F- κ Bのデコイの投与量は、年齢その他患者の条件、疾病の種類、使用するデコイの種類等により適宜選択されるが、例えば血液内投与、筋肉内投与、関節内投与等では一般には1回あたり10から10、000nmoleを1日1回から数回投与する事ができる。

以下に本発明の実施例によりさらに具体的に説明する。

実施例1 N F- κ Bのデコイ（デコイオリゴヌクレオイド）の合成

D N A合成機でS-オリゴ用いて、それぞれ下記の塩基配列を持つN F- κ Bのデコイオリゴヌクレオチドおよびスクランブルデコイオリゴヌクレオチド（N F- κ Bのデコイヌクレオチドと同じ塩基組成を持つが配列がランダムなヌクレオチド）を合成した。これらのヌクレオチドを80度、30分加熱した後、

室温に2時間かけて室温まで冷却し、2本鎖DNAを得た。

NF- κ Bデコイオリゴヌクレオチド

CCTTGAAGGGATTTCCCTCC

GGAACCTCCCTAAAGGGAGG

スクランブルデコイオリゴヌクレオチド

TTGCCGTACCTGACTTAGCC

AACGGCATGGACTGAATCGG

実施例2 リポソーム製剤の製造

フォスファチジルセリン、フォスファチジルコリンおよびコレステロールを重量比1:4.8:2（合計10mg）をテトラヒドロフランに溶解させた。ロータリーエバポレーターを用いて、この脂質溶液からテトラハイドロフランを除去し、脂質をフラスコ表面に付着させた。このフラスコに、実施例1で得られたNF- κ Bデコイオリゴヌクレオチド（0.7mg）を含む生理食塩水（BSS; 139mM NaCl, 5.4mM KCl, 10mM Tris-HCl, pH 7.6）200mlに加え、常法により、攪拌及び超音波処理し、NF- κ Bのデコイオリゴヌクレオチドを含むリポソーム懸濁液を調製した。得られたリポソーム懸濁液（0.5ml, 10mgの脂質を含有）に、精製したセンダイウイルス（乙株：10000 hemagglutinating units）を使用する3分前にUV照射（110erg/mm²/sec）で不活化したものを混合し、BSSで合計4mlとした。混合物を4℃で5分間保持した後、37℃で穏やかに30分間振とうした。スクロース密度勾配遠心により、リポソームに結合していないセンダイウイルスを除いた後、最上層を採取し、BSSで濃度を調節し、8 μ MのNF- κ Bデコイオリゴヌクレオチドが封入されたリポソーム製剤を得た。同様にNF- κ Bデコイオリゴヌクレオチドの代わりに実施例1で得られたスクランブルデコイオリゴヌクレオチドを用いて製剤を得た。

実施例3 再灌流モデル実験

（1）実験方法

9-10週齢のSDラットをペントバルビタールナトリウムで麻酔した後、気道に近接した左頸動脈にカニューレを挿入し心臓の大動脈弁の近傍（冠動脈の流入口の近く）に留置した。さらに、気管にカニューレをほどこし、人工呼吸器に

つないで人工呼吸をおこなった。その後、左胸部肋間を切開し、ラット心臓の左前下行枝を糸で結紮し、虚血を作成した。30分後、結紮した糸を切り、再灌流を開始した後すぐに実施例2で作成したリポソームに封入したNF- κ Bデコイヌクレオチドおよびスクランブルデコイヌクレオチドを1.5ml/ラットで冠動脈の流入口の近くに留置したカニューレにより投与した。その後、閉胸し、気管も縫合し生存放置しておく。24時間後、ラットを再度麻酔し、心臓を取り出し、生理食塩水で洗浄した後、ラット心室を6切片に切断し、TTC(塩化テトラゾリウム)染色を行った。6切片の写真を取り、それぞれ画像解析を行った。なお、梗塞領域は以下の式に従って算出した。

$$\text{梗塞率 (\%)} = 6 \text{切片の梗塞面積の和} / 6 \text{切片の面積の和} \times 100$$

なお、統計計算は多重間比較(Anova)にて実施した。

(2) 結果

結果を表1に示した。無処置群とスクランブルデコイ投与群においては、両間にほぼ同程度の心筋梗塞の発生が観察されたが、NF- κ Bデコイヌクレオチド投与群ではその発生が19%と、無処置群並びにスクランブルデコイ投与群に比し梗塞が有意($P < 0.01$)に抑制されていた。

【表1】

	NF- κ Bデコイヌ クレオチド投与群	スクランブルデコ イ投与群	無処置群
心筋梗塞面積/ 全面積	19±2%	28±1%	28±1%

なお、梗塞直前投与においても同様に抑制効果が得られた。

実施例 4 ガン転移の抑制

(1) 実験方法

7週令のC57BL/6系雌性マウスに、マウス細網肉腫M5076細胞 1×10^4 個を静脈内投与し、その24時間後に、実施例2と同様にして製造したNF- κ Bデコイヌクレオチド0.2ml(6nmoles)を静脈内投与した。コントロール群には生理食塩水0.2mlを投与した。M5076の静脈内投与後14日目に解

剖し、肝臓表面上の腫瘍結節数を実体顕微鏡下で計数した。一群当たり10匹のマウスを用いた。統計学的解析には、Kruskal-Wallisの検定及びDunnettの多重比較検定を用いた。

(2) 結果

コントロール群の腫瘍結節数が、平均値166、中央値173（116～198）であったのに対しNF- κ Bデコイ投与群では、平均値29、中央値27（19～54）であり、NF- κ Bデコイ投与群とコントロール群との間には危険率1%以下で有意な差が認められた。

実施例 5 悪液質の抑制

(1) 実験方法

7週令のBALB/c系雄性マウスに、マウス結腸ガンColon26の2mm角の腫瘍片を皮下移植し、その7日目からNF- κ Bデコイまたはスクランブルデコイ各0.2ml (6nmoles) を腫瘍内に投与し、経時的に体重及び腫瘍重量を計測した。また、13日目に解剖し、副睾丸脂肪及び臍筋を摘出し、その重量を測定した。さらに、残ったすべての臓器及び腫瘍を除いたカルカス湿重量を測定した。腫瘍重量は、各腫瘍の長径及び短径より以下の式にて腫瘍重量を計算した。

$$\text{腫瘍重量 (mg)} = \text{長径} \times \text{短径} / 2$$

一群当たり10匹のマウスを用いた。統計学的解析には、一元配置分散分析及びDunnettの多重比較検定を用いた。

(2) 結果

担癌群においては腫瘍の増殖に伴い、体重、副睾丸脂肪重量、臍筋重量及びカルカス湿重量の有意な減少が認められた。NF- κ Bデコイ投与群では、体重を47%、副睾丸脂肪重量を42%、臍筋重量を60%及びカルカス湿重量を52%改善させたが、スクランブルデコイ投与群では全く回復作用を示さなかった。腫瘍重量には明らかな作用は認められなかった。

【配列表】

配列番号：1

配列の長さ：20

配列の型：核酸

特平 7-285504

鎖の数：2本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：合成DNA

配列

CCTTGAAGGG ATTTCCCTCC

20

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 複写調節因子N F - κ Bに起因する疾患、例えば虚血性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患等の種々の疾患後傾のための製剤を提供する。

【解決手段】 染色体上のN F - κ B結合部位に対して特異的に拮抗する化合物であるデコイヌクレオチドまたはその類似体を主成分として含有するN F - κ Bに起因する疾患の治療および予防剤。特にこれらを含むセンダイウイルス等を用いたリポソーム製剤が好ましい。

【選択図】 なし

特平 7-285504

出願人履歴情報

識別番号 [595068287]

1. 変更年月日 1995年 5月12日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市淀川区宮原2-11-22-502

氏 名 森下 竜一

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

＜認定情報・付加情報＞

【特許出願人】

【識別番号】 595068287
【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区宮原2-11-22-502
【氏名又は名称】 森下 竜一

【特許出願人】

【識別番号】 595068298
【住所又は居所】 大阪府箕面市桜ヶ丘2-7-29
【氏名又は名称】 荻原 俊夫

【特許出願人】

【識別番号】 000005245
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
【氏名又は名称】 藤沢薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100079670
【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区加島2-1-6 藤沢薬品工業
株式会社内
【氏名又は名称】 関 英男

出願人履歴情報

識別番号 [595068298]

1. 変更年月日 1995年 5月12日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府箕面市桜ヶ丘2-7-29

氏 名 萩原 俊夫

2. 変更年月日 1995年11月29日

[変更理由] 名称変更

住 所 大阪府箕面市桜ヶ丘2-7-29

氏 名 萩原 俊男

出願人履歴情報

識別番号 [000005245]

1. 変更年月日 1990年 8月17日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

氏 名 藤沢薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)